

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SCHAFFER Herbert

Externe des Hôpitaux

Né le 12 Juillet 1909 à SUCEAVA (Roumanie)

L'Action du Gluconate de Calcium
comme
adjuvant de la Chrysothérapie

Président : M. BEZANÇON, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V°)

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SCHAFFER Herbert

Externe des Hôpitaux

Né le 12 Juillet 1909 à SUCEAVA (Roumanie)

L'Action du Gluconate de Calcium comme adjuvant de la Chrysothérapie

Président : M. BEZANÇON, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V^e)

1935

LE DOYEN : ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOIN
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	N.
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOUILLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
Clinique chirurgicale	CUNEO
	GOSSET
	GREGOIRE
Clinique ophtalmologique	LENORMANT
Clinique urologique	TERRIEN
	MARION
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique	PROUST
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
	HOVELACQUE
	MULON
Professeurs sans chaire	OLIVIER
	VERNE
	MOCQUOT



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BENARD Henri ..	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART	
D'ALLAINES ...	Pathologie chirurgi- cale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngolo- gie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie patholo- gique.
JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE Guy ..	Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgi- cale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psy- chiâtrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgi- cale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologi- que.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgi- cale.
PIEDELIEVRE ...	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgi- cale.
TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgi- cale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLET-BERT .	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologi- que.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ..	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
HARVIER		VELTER	
LIAN			
PASTEUR-			
VALLERY-			
RADOT			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

faible témoignage de mon affection et de ma
reconnaissance.

A MES FRERES

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Fernand BEZANÇON,

Membre de l'Académie de Médecine,

Professeur de Clinique de la Tuberculose,

qui a bien voulu nous faire le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

A NOTRE MAITRE,

le Professeur Agrégé Etienne BERNARD,

Médecin des Hôpitaux,

en remerciement de son précieux enseignement et en témoignage de notre très vive et très respectueuse reconnaissance pour sa grande bienveillance.

A Monsieur le Docteur Charles MAYER,

Médecin Assistant à l'Hôpital Laënnec,

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Nous le remercions des précieux conseils qu'il nous a donnés.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur NOBÉCOURT

M. le Professeur Agrégé ABRAMI

Monsieur le Professeur COUVELAIRE

Externat :

M. le Docteur JACOB

M. le Professeur Agrégé HUTINEL (in memorian)

M. le Docteur CHEVALLEY

M. le Professeur Agrégé MOUQUIN

M. le Docteur CAIN.

INTRODUCTION

Nous ne désirons pas entrer dans les discussions soulevées par la Chrysothérapie. Il est pourtant certain que le traitement par les sels d'or a pris ces dernières années un développement considérable, principalement dans la thérapeutique de la tuberculose pulmonaire et aussi dans celle du rhumatisme chronique, du lupus, de la lèpre, du psoriasis.

La conséquence de ce progrès a été l'apparition d'une pathologie nouvelle, constituée par les réactions de l'organisme à cette médication.

Mais la crainte de ces accidents ne doit pas suffire à condamner les sels d'or. En face des résultats encourageants de la chrysothérapie on a essayé d'en diminuer et d'en prévenir les accidents. Dans le nombre des médicaments expérimentés dans le service de notre maître le Professeur agrégé Etienne Bernard, il en est un qui a donné des résultats remarquables : il s'agit du gluconate de calcium.

Notre but sera donc, avant tout, de montrer la propriété que possède ce produit de combattre avec succès les accidents courants de l'aurothérapie ; et ceci fera l'objet

de la première partie de notre thèse. Dans la seconde partie nous parlerons de son rôle dans l'augmentation de la tolérance des malades à l'égard des sels d'or. Une troisième partie enfin sera réservée à l'action du gluconate de calcium sur l'état général et particulièrement sur le poids des tuberculeux.

Nous ne parlerons pas dans ce travail de l'action du gluconate de calcium dans les hémoptysies, comme modérateur des sécrétions dans la diarrhée, les vomissements et les sueurs des tuberculeux et enfin comme agent récalcifiant, action connue depuis longtemps et longuement décrite dans la littérature médicale.

LES ACCIDENTS DE LA CHRYSOTHÉRAPIE. STATISTIQUES

Avant d'aborder l'étude de l'action du gluconate de calcium nous croyons utile de rappeler rapidement les accidents de la chrysothérapie :

— Les réactions thermiques se présentent d'après Mollard sous quatre formes : en clocher solitaire, en clochers répétés, en plateau court, en plateau prolongé (1).

— Les accidents muqueux : la stomatite survient généralement seule, mais elle peut être associée à d'autres incidents, surtout cutanés. Elle consiste en lésions diffuses avec ulcérations ponctiformes ou cratériformes d'aspects blanc et tomenteux. Cette stomatite se distingue par trois caractères particuliers :

La fréquente étendue des lésions : langue, face interne des joues, amygdales, voile du palais.

(1) Ces réactions thermiques n'ont pas une grosse importance en elles-mêmes. Si les injections suivantes sont faites dans un délai suffisamment long, elles ne se reproduisent généralement pas. Seules les réactions thermiques récidivant à chaque injection doivent être considérées comme un signe d'intolérance et faire rechercher d'autres accidents, surtout : éruptifs digestifs ou sanguins.

La couleur blanchâtre : elle est lichenoïde et épithéliale ; dans d'autres circonstances la stomatite épithéliale est entourée par des lésions leucokératosiques.

La douleur entraînant la dysphagie.

— Les accidents cutanés : ils se présentent généralement sous forme d'érythème localisé : placard rouge, douloureux qui naît sur le thorax ou sur le pli du coude ; il est presque toujours précédé de prurit. Morbilliforme ou scarlatiniforme, il évolue en huit à dix jours et disparaît par desquamation furfuracée, ou sous forme d'érythème généralisé ; accompagné de fièvre, diarrhée, vomissements.

— Les érythrodermies signalées pour la première fois par Bezançon, Braun et Azoulay sont, en général, tardives et annoncées par des petits signes d'intolérances : prurit, petit pointillé rouge, élévation de la température à chaque injection. L'aspect en est caractéristique : il est constitué par des plaques ortiées qui évoluent sur un fond œdémateux et congestif. Ces plaques s'étendent en tache d'huile et prennent rapidement l'aspect vésiculo-œdémateux. Elles sont accompagnées de signes généraux, bouffissure du visage et des paupières, fièvre élevée, prostration intense ; persistent cinq à six semaines et se terminent par une desquamation large en épaisses squames.

L'érythrodermie se présente parfois sous forme localisée : érythrodermie kératosique palmaire bilatérale signalée par Gougerot et Burnier.

— Une mention spéciale est à réserver à la pigmentation bleu lilas des malades soumis à un traitement prolongé par les sels d'or. Elle est limitée à la face et aux parties découvertes, mais elle peut être mise en évidence sur n'importe

quelle partie du corps par l'exposition aux rayons ultra-violets. Elle apparaît indépendamment de tout symptôme d'intoxication et ne contre-indique en aucune façon la continuation du traitement.

— Le prurit et les éruptions urticariennes fugaces localisées généralement sur le cou, la poitrine, le poignet, rarement accompagnés d'élévation thermique ; ou plus intenses, entraînant l'insomnie, persistant pendant plusieurs jours.

— Les accidents gastro-intestinaux : en dehors des nausées, des douleurs postprandiales, de l'anorexie, provoquées par les sels d'or, c'est surtout la diarrhée qu'il faut signaler ; elle est paroxystique ou persistante ; légère ou profuse ; parfois récidivante après chaque injection, dans d'autres cas prolongés, rarement accompagnée de coliques.

— Les accidents hépatiques : cas d'ictère sont rares. L'apparition de l'ictère ne paraît dépendre ni du sel employé, ni de la dose, ni de la voie d'introduction. Généralement bénin on a pourtant rapporté quelques cas d'ictères graves.

— Les accidents rénaux : peuvent aller de l'albuminurie simple, réduite à des traces indosables d'albumine, survenant à n'importe quel moment du traitement et rétro-cédant en trois à quatre jours jusqu'à la nephrite toxique, sans qu'on puisse y invoquer la notion des doses « Plutôt que des questions de dose il y a des questions d'intolérance individuelle » (Etienne Bernard, *Revue de la Tuberculose*, mars 1933, page 298).

— Les accidents sanguins : syndromes agranulocy-

taires, dont Jacob et Douady ont observé le premier cas ; les anémies hémorragiques, les purpuras.

— Les accidents nerveux : névralgies, polynévrites, troubles vasomoteurs.

— Les accidents oculaires : conjonctivite, kératite bénignes.

— Les douleurs articulaires.

Nous avons donné une simple énumération des phénomènes d'intolérance. Mais il est bien entendu, qu'ils ne peuvent pas figurer sur le même plan. Les uns infiniment rares, cités dans la littérature médicale comme curiosités pathologiques, mais que le médecin praticien n'aura que rarement l'occasion d'observer ; les autres, beaucoup plus fréquentes que tout médecin connaît.

Quels sont ces accidents fréquents de laurothérapie ? Une statistique d'Ameuille, publiée en 1929, portant sur 121 cas de phénomènes d'intolérance, montre les chiffres suivants :

Troubles digestifs (diarrhée)	60 cas
Prurit et érythème	20 —
Stomatite	13 —
Troubles vasomoteurs	7 —
Erythèmes graves	3 —
Poussées fébriles	3 —
Asthénie	3 —

Personnellement, nous avons trouvé les proportions suivantes : sur 77 cas d'accidents de l'aurothérapie :

Erythème	24 cas
Diarrhée	19 —
Prurit sans éruption	13 —
Stomatite	11 —
Albuminurie simple	4 —
Réactions thermiques	2 —
Eruption urticarienne	1 —
Ictère	1 —
Arthralgies	1 —
Néphrite	— —
Accidents sanguins	— —
Polynévrites	— —
Accidents oculaires	— —

Voici d'ailleurs quelques chiffres montrant la fréquence des accidents :

La stomatite se rencontre d'après Dumarest et Mollard dans 1,5 % des cas traités.

Les accidents cutanés, plus fréquents, surviennent d'après Lebeuf et Mollard dans 6,5 % des cas, d'après Léon Bernard dans 3,4 % des cas traités.

La diarrhée se rencontre dans les mêmes proportions.

Les ictères sont rares. Sur 86 malades traités par les sels d'or et présentant des accidents très divers Léon Bernard, Bezançon, Rist et Sergent ne signalent qu'un cas d'ictère (rapports présentés à la Commission d'enquête parisienne en 1926).

Les accidents sanguins, plus rares encore se montrent dans la proportion de 1 sur 1.000 cas traités.

Mollard évalue les accidents rénaux à 5,7 % des cas traités.

Il importe d'insister sur ce que les différents accidents ne doivent pas figurer sur le même plan et que pratiquement les accidents fréquents de l'aurothérapie se résument à quatre phénomènes : la diarrhée, le prurit, les érythèmes, la stomatite.

C'est dans ces cas d'intolérances que le gluconate de calcium se montre actif.

L'albuminurie, accident relativement fréquent, ne nous paraît pas être influencée par le gluconate de calcium.

LE TRAITEMENT DE L'AUROTHÉRAPIE EN DEHORS DU GLUCONATE DE CALCIUM

Quels étaient jusqu'à présent les moyens dont disposait le médecin pour prévenir ou guérir les accidents :

La diminution des doses de crisalbine (Dumarest, Ch. Mayer), voir même la suppression totale des injections est certainement un moyen efficace mais qui endommage en même temps le traitement même.

L'autohémothérapie préconisée en cas de prurit intense : injections intramusculaire bi-hebdomadaire d'autosang à raison de 5 cc. pour monter rapidement à 10 cc. puis à 20 cc., totalisant 10 à 12 injections.

Plus efficaces que l'autohémothérapie paraissent en cas de prurit les injections intra-veineuses de bromure de sodium.

L'opothérapie hépatique et splénique à la dose de 20 centigrammes par jour a heureusement influencé certains troubles digestifs.

Les injections intra-veineuses d'une solution d'hypo-sulfite de soude à 20 % : 10 cc. à 20 cc. deux ou trois fois par semaine se sont parfois montrés efficaces en cas d'exanthème et d'érythodermie.

Le chlorure de Ca intra-veineux, médicament dangereux à cause des escarres qu'il provoque si l'injection n'est pas strictement intra-veineuse, rend d'appréciables services dans le traitement de la diarrhée.

Le véritable moyen préventif enfin réside dans la surveillance des malades : il faut guetter les signes d'alarme : prurit, troubles digestifs, diarrhée, fièvre. Mais alors que jusqu'à présent leur apparition impliquait l'arrêt des injections, nous proposons actuellement une autre attitude : la continuation des injections de crisalbine dissoute dans une solution de gluconate de calcium à 10 %.

LE GLUCONATE DE CALCIUM

Le gluconate de calcium est le sel calcique de l'acide gluconique dont il existe trois modifications : acide gluconique droit, acide gluconique gauche, acide gluconique racémique.

Cet acide, obtenu par oxydation du glucose, est un acide organique qui appartient au groupe des acides pentoxy-mono-carboniques.

Le gluconate de calcium employé en thérapeutique provient de l'acide gluconique droit ou acide gluconique également appelé acide dextronique ou maltronique d'où

les noms de dextronate et maltronate de calcium donnés par certains auteurs à ce composé.

PROPRIÉTÉS. — Le gluconate de calcium est un sel granulé pulvérulent, blanc, sans odeur, et de saveur légèrement terreuse, composé d'aiguilles microscopiques finement cristallisées.

Il cristallise avec une molécule d'eau.

Anhydre, il contient 13 % de CaO , soit 9,3 % de calcium.

Insoluble dans l'éther et l'alcool, il est peu soluble dans l'eau froide : une partie de sel pour trente parties d'eau, ce qui permet donc une concentration de 3 % environ ; mais il se dissout beaucoup plus facilement à l'ébullition : une partie de sel pour trois parties d'eau bouillante et donne alors une concentration maxima de 30 %.

Après refroidissement la solution à 10 % que l'on emploie le plus couramment en thérapeutique est donc saturée. Néanmoins, elle reste stable en ampoule hermétiquement close, mais ne tarde pas à cristalliser, soit au contact de l'air, soit même sous l'influence de causes diverses. Un bain-marie de quelques minutes suffit généralement à dissoudre le précipité et à rendre à la solution sa limpidité.

La combinaison du calcium a un radical entièrement organique (acide gluconique), rend ce métal particulièrement assimilable par l'organisme. Le gluconate de calcium est bien toléré par les voies musculaires et intraveineuses, ainsi que par voie buccale ; enfin, il est pratiquement dénué de toxicité.

INTRODUCTION

A LA PUBLICATION DES OBSERVATIONS

Dans les pages qui suivent nous publions 12 des 123 observations que nous avons pu recueillir et suivre au dispensaire Léon Bourgeois à la consultation de M. Charles Mayer.

Nous le remercions une fois de plus d'avoir dirigé et facilité notre travail.

Sur ces 123 observations 76 portent sur des cas d'accidents de l'aurothérapie.

Parmi celles-ci nous avons choisi celles qui nous paraissent particulièrement frappantes par le fait qu'après emploi du gluconate de calcium et disparition des accidents une reprise des injections de crisalbine pure provoque la réapparition des phénomènes d'intolérance. Cette reprise des injections de crisalbine pure, véritable contre expérience, a eu lieu pour des raisons diverses :

— Manque d'ampoules de gluconate de calcium (obs. I et III).

— Changement de service (obs. III), la malade se fait hospitaliser et on continue les injections de crisalbine pure.

— Erreur de répartition (obs. VI), la malade passe avec le groupe des malades recevant des injections de crisalbine pure.

Deux des cas que nous publions (obs. III et VII), montrent une réapparition des phénomènes d'intolérance, malgré l'emploi du gluconate de calcium. Il semble que le gluconate de calcium agisse en augmentant le taux de tolérance des malades aux sels d'or et qu'une fois ce taux dépassé les accidents réapparaissent.

36 observations portent sur l'augmentation de la tolérance des malades vis-à-vis des sels d'or grâce au gluconate de calcium.

Ces malades présentant des signes d'intolérance plus ou moins appréciables à la dose de 25 centigrammes de crisalbine pure ont pu, en raison de la non efficacité du traitement habituel, recevoir 0 gr. 50 et même 0 gr. 80 de crisalbine (pour deux malades), par semaine, sans présenter le moindre accident. Alors qu'avec une dose aussi élevée il était permis de supposer que des accidents se seraient produits, ces malades ont parfaitement bien toléré ces doses.

Au cours des injections de gluconate de calcium-crisalbine nous avons été frappés par l'amélioration de l'état général et surtout par l'augmentation du poids des sujets. Sans avoir la prétention de prononcer une opinion définitive, nous attirons pourtant l'attention sur ce fait et

nous publions 2 des 10 observations relatives à l'action du gluconate de calcium sur le poids des tuberculeux

Depuis 1929 d'ailleurs, un certain nombre d'auteurs et, en particulier, Girard et Pernet de Nancy, ont remplacé les sels de calcium, habituellement employés dans le traitement de la tuberculose pulmonaire par une solution à 10 % de gluconate de calcium. Girard explique les bons effets du gluconate de chaux dans la tuberculose par une augmentation de la diapédèse et aussi par une action antitoxique.

TECHNIQUE. — Le sel d'or employé était dans la grande majorité des cas le thiosulfate double d'or et de sodium : la crisalbine ; pour quelques malades le thiomalate double d'or et de sodium : la myocrisine.

Nous empruntons à l'article de MM. Léon Bernard et Charles Mayer, publié dans la *Revue de Phtisiologie* (numéro du mois de mai-juin 1934), la posologie de la crisalbine : « première injection à 0 gr. 10 de crisalbine, deuxième injection et suivantes à 0 gr. 25 en solution à 5 % et en injection intra-veineuse. Cette dose de 0 gr. 25 étant répétée régulièrement une fois par semaine pendant six mois, un an, deux ans et plus, sans intervalle d'arrêt, c'est-à-dire sans faire de « séries » de traitement suivies d'interruptions...

Dans les cas favorables poursuivre le traitement sans en modifier la posologie tous les huit jours d'abord, tous les quinze jours plus tard, dans les cas moins favorables modifier la posologie : 0 gr. 50 de crisalbine en injection intra-veineuse hebdomadaire ».

Pour le gluconate de calcium nous nous servions au

début d'une solution à 10 % en ampoules stériles à 10 cc. préparées par le pharmacien du service, puis d'ampoules de gluconyl (1).

Nous employons cette solution à 10 % de gluconate de calcium comme solvant de la crisalbine au même taux et à la place de l'eau distillée :

- 2 cc. de la solution pour 5 cgr. de crisalbine ;
- 3 cc. de la solution pour 15 cgr. de crisalbine ;
- 5 cc. de la solution pour 25 cgr. de crisalbine ;
- 10 cc. de la solution pour 50 cgr. de crisalbine.

L'injection intra-veineuse s'accompagne immédiatement d'un goût métallique dans la bouche et d'une sensation de chaleur intense, qui dure une minute à peine, mais dont il sera prudent d'avertir le malade.

(1) Nous remercions les laboratoires du « Glyconyl » de leur obligeance.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Diarrhée

A la suite d'un accident aigu, étiqueté « congestion pulmonaire », avec température à 40°, point de côté à gauche, toux fréquente, expectoration blanchâtre, sangui-nolente pendant les trois premiers jours, Mme B. F..., âgée de 37 ans, sans profession, passe un examen radiosco-pique qui montre une infiltration de tout son champ pul-monaire gauche. L'analyse des crachats révèle la présence de bacilles de Koch.

Après un séjour de plusieurs mois à la campagne, la malade entre vers la fin de l'année 1931 dans le service du Docteur Jacob, à l'hospice d'Ivry. Elle reçoit deux séries de sels d'or, la première totalisant 3 grammes, la seconde 5 grammes ; les deux très bien supportées par la malade.

Novembre 1931, on commence au dispensaire Léon Bourgeois une série d'injections hebdomadaires de crisal-bine à 0 gr. 25. Bien tolérées au début, ces injections pro-voquent vers le septième mois une diarrhée paroxystique, récidivante après chaque nouvelle injection.

Sans arrêter les sels d'or, on emploie tout de suite le gluconate de calcium : 0 gr. 25 de crisalbine dissoute dans

5 cc. de gluconyl par injection intraveineuse hebdomadaire ne provoquant aucun accident.

Mais au mois de mai 1934, le gluconate de calcium manquant dans le service, pendant trois semaines la malade reçoit trois injections de crisalbine pure à 0 gr. 25. Chaque injection est immédiatement suivie d'une forte diarrhée.

OBSERVATION II

Exanthème et diarrhée

Au début de l'année 1929, après une période d'infiltration progressive de plusieurs mois, M. L. H..., âgé de 34 ans, employé de bureau, passe un examen radioscopique qui montre une grosse caverne sous-claviculaire gauche et une infiltration non homogène du tiers supérieur du poumon droit. La bacilloscopie est positive. On institue un pneumothorax gauche d'abord, puis un pneumothorax droit, et ce pneumothorax bilatéral est entretenu pendant deux ans.

Au mois d'octobre 1933 l'analyse des crachats étant toujours positive, l'état général du malade, peu satisfaisant, on commence une série de sels d'or : une injection intraveineuse hebdomadaire de 0 gr. 25 de crisalbine.

Septembre 1934, surviennent les accidents suivants : diarrhée profuse et exanthème, formé par des petits points rouges, non prurigineux, siégeant sur la poitrine. Chaque nouvelle injection est suivie d'un paroxysme de la diarrhée, jusqu'à huit selles par jour, et d'une nouvelle poussée d'exanthème.

On supprime pendant quinze jours les injections. La diarrhée se tarit, mais l'exanthème persiste.

Reprenant les injections de crisalbine à 0 gr. 25

dissoute dans 5 cc. de la solution de Gluconate de Calcium à 10 %, le malade ne fait plus de diarrhée, ni de nouvelle poussée d'exanthème ; mais l'éruption existante persiste et ne disparaît qu'après plusieurs mois.

OBSERVATION III

Exanthème, augmentation limitée du taux de tolérance

Au mois d'octobre 1932, Mme P. Y..., âgée de 35 ans, commence à tousser, à cracher ; elle se sent fatiguée, transpire la nuit, mange peu et maigrit de plusieurs kilos.

L'examen radioscopique pratiqué au dispensaire Léon Bourgeois montre : une infiltration du champ pulmonaire gauche. Le sinus droit est comblé. La bacilloscopie est positive.

Vers la fin du mois d'octobre 1932 on institue un traitement par les sels d'or. Mais à la suite de la quatrième injection de crisalbine à 0 gr. 25 apparaissent brusquement des petits points rouges, couvrant la figure, le cou et la poitrine. Cet érythème morbilliforme, extrêmement prurigineux disparaît progressivement, après la suppression des injections.

Début décembre 1932, l'état de la malade s'aggravant, elle se fait hospitaliser à l'hôpital Laënnec. Là, on essaye une injection de crisalbine à 0 gr. 05, immédiatement suivie de l'apparition des mêmes accidents et en plus d'un œdème marqué des paupières.

Fin décembre 1932, on commence des injections intra-veineuses de 0 gr. 05 de crisalbine dissoute dans 2 cc. de gluconyl, très bien supportées par la malade. On peut rapidement augmenter la dose : 0 gr. 10 de crisalbine dissoute dans 3 cc. de gluconyl, sans qu'elle présente le moindre accident. Cette dose atteint pourtant la limite de tolérance, car des injections de 0 gr. 25 de crisalbine

dissoute dans 5 cc. de gluconyl provoquent une forte poussée d'érythème.

Mais à trois reprises, le gluconate de calcium manquant dans le service, des injections de crisalbine à 0 gr. 10 pure provoquent le lendemain de l'injection un exanthème typique qui ne se résorbe que vers le sixième jour.

Depuis la malade reçoit régulièrement une injection hebdomadaire de 0 gr. 10 de crisalbine dissoute dans 2 cc. de gluconyl. Son état s'est amélioré. Elle ne tousse et ne crache pas. L'analyse des crachats est négative depuis février 1934.

OBSERVATION IV

Stomatite

Au début de l'année 1931, Mme L. S..., 24 ans, couturière, vient consulter au dispensaire Léon Bourgeois pour fatigue, toux, expectoration et légère température vespérale. On trouve à l'examen radioscopique une infiltration non homogène des deux sommets, l'analyse des crachats montre la présence de bacilles de Koch.

Depuis février 1931, la malade reçoit plusieurs séries de crisalbine, de huit grammes chacune ; toutes bien tolérées.

Au mois d'août 1934 apparaît, après 9 grammes de crisalbine environ, une stomatite caractérisée par des ulcérations diffuses d'aspect blanc et tomenteux, siégeant sur la face interne des joues sur le bord de la langue et en moins grand nombre sur le voile du palais et sur les amygdales, gênant la déglutition. Chaque nouvelle injection amène une nouvelle poussée de ces éléments.

On institue tout de suite un traitement par des injections de crisalbine à 0 gr. 25 dissoute dans 5 cc. de la solu-

tion de Gluconate de Calcium à 10 %. Aucune nouvelle poussée ne survient ; progressivement les éléments disparaissent, il ne restent que des rares points blancs nacrés sur la face interne des joues.

OBSERVATION V

Erythrodermie, Stomatite, Œdème

En 1929, M. L. J..., employé, commence à tousser, à cracher, à maigrir. L'examen radioscopique révèle des lésions bilatérales. La bacilloscopie est positive.

Un séjour de plusieurs mois à la campagne, puis en sanatorium amène une légère amélioration.

En février 1933 on commence une série de sels d'or : une injection intraveineuse hebdomadaire de 0 gr. 25 de crisalbine. Vers la fin du quatrième mois de ce traitement, à la dose de 3 gr. 50, apparaissent les accidents suivants : œdème de la langue, stomatite, consistant en petites plaques de 5 mm. de diamètre environ, de couleur blanchâtre, recouvrant la face interne des joues, la langue, le voile du palais, et peu de temps après une érythrodermie, siégeant à la racine des cheveux, sur la poitrine, sur la face interne des bras et sur les hanches ; caractérisée par des plaques ortiées, évoluant sur un fond œdémateux et congestif et s'étendant en « tache d'huiles », accompagnées d'une sensation pénible de brûlure. L'état général est relativement peu touché : élévation thermique à 38°, courbature, insomnie.

La suppression pendant trois semaines des injections amène : la disparition de l'œdème de la langue et de la stomatite. Mais à l'emplacement des placards érythrodermiques à la racine des cheveux et sur la poitrine, le malade garde des taches pigmentées brunâtres, alors que sur les bras et sur les hanches une desquamation en larges lam-

beaux, survenant vers la quatrième semaine, les fait complètement disparaître.

Reprenant au mois d'août 1933 les injections hebdomadaires de crisalbine à 0 gr. 25 dissoute dans 5 cc. de gluconyl, le malade peut, sans nouvel accident, suivre ce traitement pendant cinq mois.

OBSERVATION VI

Exanthème

Au début du mois de novembre 1932, Mme S. J..., âgée de 40 ans, femme de ménage, commence à se sentir fatiguée ; elle tousse beaucoup, crache le matin des gros crachats verdâtres. Au cours de trois semaines, elle maigrit de quatre kilos ; un examen radioscopique pratiqué au dispensaire d'hygiène sociale de son arrondissement montre une infiltration des deux sommets ; la bacilloscopie est positive.

Un séjour de plusieurs mois à la campagne n'amène pas d'amélioration notable.

Au mois d'octobre 1933, on commence une série de sels d'or. Mais à la cinquième injection intramusculaire de myochrysine (thiomalate double d'or et de sodium), à 0 gr. 20, la malade fait un érythème très prurigineux qui couvre la poitrine, la région dorsale de la main et des pieds. On arrête à ce moment les sels d'or et l'érythème disparaît en quelques jours.

En mars 1934, on commence une série d'injection de crisalbine avec du gluconate de calcium : une injection intraveineuse hebdomadaire de 0 gr. 15 de crisalbine dissoute dans 3 cc. de gluconyl. La malade ne fait aucun accident et on peut pendant plusieurs mois lui continuer ce traitement.

Au début du mois de septembre 1934, par erreur, elle reçoit une injection de crisalbine pure à 0 gr. 15. Deux jours après l'injection apparaît sur sa poitrine et ses bras un exanthème prurigineux qui persiste cinq jours.

Notons que l'état de la malade s'est considérablement amélioré.

OBSERVATION VII

Prurit, Augmentation limitée du taux de tolérance

M. L. J..., 57 ans, employé, fait en 1916 une pleurésie à la base droite. La ponction ramène un liquide jaune claire, riche en lymphocytes. Depuis cette pleurésie séro-fibrineuse le malade tousse souvent, il fait tous les hivers des bronchites.

Depuis 1926, la toux et l'expectoration deviennent plus abondantes, parfois ses crachats sont teintés de quelques filets re sang. Mais ces hémoptysie n'inquiètent guère le malade qui continue son travail d'employé jusqu'au mois de juin 1934. A ce moment une hémoptysie plus abondante le décide d'aller consulter au dispensaire Léon Bourgeois où la radioscopie révèle une infiltration des deux sommets pulmonaires. La bacilloscopie est positive.

On essaye un traitement par les sels d'or. Mais à la suite de la première injection de 0 gr. 05 de crisalbine, le malade présente un prurit très intense, généralisé, très marqué la nuit, empêchant le sommeil. Une seconde injection de crisalbine à 0 gr. 05 exacerbe les démangeaisons.

On emploie alors le gluconate de calcium. Le malade reçoit deux injections de 0 gr. 05 de crisalbine dissoute dans 2 cc. de gluconyl, puis deux injections de 0 gr. 15 de crisalbine dissoute dans 3 cc. de gluconyl sans présenter le moindre accident. Huit injections de 0 gr. 25 de crisalbine dissoute dans 5 cc. de gluconyl sont également très bien tolérées.

Mais à la neuvième injection de crisalbine à 0 gr. 25 dissoute dans 5 cc. de gluconyl surviennent des plaques blanchâtres de 6 mm. de diamètre environ, douloureuses, siégeant sur les bords de la langue, au nombre de neuf. A la suite de cette stomatite, on arrête le traitement.

OBSERVATION VIII

Exanthème, augmentation de la tolérance

A la suite d'un amaigrissement de 5 kilos au cours de trois semaines, accompagné d'une fatigue marquée, Mme C. L..., âgée de 30 ans, femme de ménage, passe vers la fin du mois de décembre 1929 un examen radioscopique qui décèle : une lobite supérieure droite largement exavée ; quelques taches au sommet gauche.

Après un séjour de huit mois à la campagne la malade revient à Paris.

En mars 1931 on commence une série de sels d'or, totalisant 12 grammes, sans aucun accident.

En avril 1933, à la suite d'une série d'injections de crisalbine à 0 gr. 25, totalisant 8 grammes apparaissent sur le dos, sur le dos des mains et sur les jambes des points rouges : prurigineux. On continue les injections intra-veineuses hebdomadaires de crisalbine à 0 gr. 25 dissoute dans 5 cc. de gluconyl.

Aucune nouvelle poussée d'exanthème ne survient ; l'éruption disparaît en 7 jours environ.

Depuis, la malade reçoit, avec parfois quelques courts intervalles, une piqûre hebdomadaire de 0 gr. 25 de crisalbine dissoute dans 5 cc. de la solution de Gluconate de Calcium à 10 %. Mais au mois de septembre 1934, l'analyse des crachats étant toujours positive, la malade toussant et crachant abondamment, on double la dose. Pendant quatre mois la malade reçoit régulièrement une injection intra-

veineuse hebdomadaire de 0 gr. 50 de crisalbine dissoute dans 10 cc. de la solution de Gluconate de Calcium à 10 % sans présenter d'accidents cutanés ou autres. Son état s'est légèrement amélioré.

OBSERVATION IX

Diarrhée, augmentation de la tolérance

Au mois de septembre 1933, Mlle S. S..., 20 ans, employée de bureau, commence à tousser beaucoup la nuit. L'analyse des crachats révèle la présence de bacilles de Koch, la radioscopie des lésions bilatérales aux deux sommets.

Pendant quatre mois la malade reçoit une injection hebdomadaire de crisalbine à 0 gr. 25. Au début de l'année 1934, son état ne s'améliorant pas on double la dose. Mais à la suite de la première injection de crisalbine à 0 gr. 50 apparaît une forte diarrhée, quatre à cinq selles par jour, qui ne disparaît qu'après réduction de la dose de crisalbine à 0 gr. 25.

Après trois injections de crisalbine à 0 gr. 25 on double à nouveau la dose en employant le gluconate de calcium. La malade reçoit une injection intraveineuse hebdomadaire de crisalbine à 0 gr. 50 dissoute dans 10 cc. de la solution à 10 % de gluconate de calcium.

Aucun trouble digestif ou autre ne survient. La malade est au septième mois de son traitement.

OBSERVATION X

Prurit, augmentation de la tolérance

M. T. J..., 30 ans, employé T.C.R.P., fait, au début de l'année 1928, une légère hémoptysie, accompagnée d'alté-

ration de l'état général, toux et expectoration bacillifère. L'examen radioscopique montre une infiltration non homogène de la moitié supérieure du champ pulmonaire droit. Un séjour à la campagne n'amène pas d'amélioration. Au contraire : le malade continue à maigrir, à tousser et à cracher ; une radiographie à la fin de l'année 1928 montre une lobite supérieure droite excavée et une infiltration du sommet gauche.

En 1930, la malade reçoit une série de 5 grammes de crisalbine, bien tolérée.

En juillet 1931, on commence une nouvelle série de sels d'or. Mais à la deuxième injection de crisalbine à 0 gr. 25 surviennent des démangeaisons, surtout marquées dans les aines, particulièrement pénibles la nuit entraînant de l'insomnie et nécessitant l'arrêt du traitement.

En juillet 1934, on commence des injections de crisalbine et gluconate de calcium. Les petites doses étant très bien supportées, mais l'état du malade restant stationnaire, on augmente rapidement la posologie ; on arrive à la dose de 0 gr. 50 de crisalbine dissoute dans 10 cc. de gluconyl par semaine. Le malade ne se plaint d'aucun accident.

Il est à sa vingt-deuxième injection de crisalbine à 0 gr. 50.

OBSERVATION XI

Augmentation de la tolérance, amélioration de l'état général, reprise de poids

En décembre 1932, Mlle B. M..., âgée de 26 ans, sans profession, fait une corticopleurite droite. En janvier 1933, on commence une première série de crisalbine à 0 gr. 25, totalisant 12 grammes. Les dernières injections provoquent un léger prurit.

Juin 1933, la malade part en sanatorium. Mais son état ne s'améliore pas. Elle tousse beaucoup, une expectoration abondante bacillifère survient. Son poids tombe de 54 à 49 kilos.

Rentrée à Paris en juin 1934, on lui commence une nouvelle série de crisalbine à dose progressivement croissante, pour atteindre rapidement 0 gr. 50 de crisalbine dissoute dans 10 cc. de la solution à 10 % de gluconate de calcium. La malade ne fait aucun accident. On peut jusqu'au mois de septembre 1934 lui continuer régulièrement ces injections.

Le 15 octobre 1934, son état ne s'étant pas notablement amélioré, on ajoute trois injections intraveineuses à 10 cc. de la solution de gluconate de calcium à 10 % par semaine.

Début décembre 1934, la malade a repris 3 kilos ; son poids est à 51 kilos. Elle n'est pas fatiguée, mange mieux ; elle tousse et crache moins.

Fin janvier 1935, la malade pèse 52 kg. 500. Son état général est excellent. La bacilloscopie reste pourtant positive.

OBSERVATION XII

Augmentation de poids

En 1929, Mme G. A..., âgée de 28 ans, sans profession, commence à tousser et à cracher. Elle maigrit de 5 kilos en six semaines ; son poids descend de 52 à 47 kilos.

Au dispensaire de son arrondissement on constate à la radioscopie une infiltration des deux sommets pulmonaires ; la bacilloscopie est positive.

Après un séjour de quatre mois à la campagne qui amène une amélioration considérable de son état, la malade rentre à Paris. Elle ne tousse et ne crache presque plus. Elle pèse 48 kg. 500.

En 1930, la malade fait une légère hémoptysie, sans répétition d'ailleurs.

Mais en janvier 1932, l'état général commence à décliner. La toux et l'expectoration réapparaissent. Le poids de la malade est de 44 kilos.

On commence à ce moment une série d'injections de crisalbine à doses progressivement croissantes pour atteindre la dose de 0 gr. 25 de crisalbine en injection intraveineuse hebdomadaire.

L'état reste stationnaire.

Au mois de mars 1934, on double la dose de crisalbine. La malade reçoit une injection intraveineuse hebdomadaire de 0 gr. 50 de crisalbine dissoute dans 10 cc. de la solution de Gluconate de Calcium à 10 %.

La malade continue à tousser mais crache moins. La bacilloscopie reste positive à l'homogénéisation. Le poids de la malade est à 44 kg. 200.

Au mois de septembre 1934, on ajoute trois injections intraveineuses hebdomadaires de 10 cc. de la solution de Gluconate de Calcium à 10 %.

Fin octobre 1934, le poids de la malade monte à 45 kg.

Fin novembre 1934, le poids est à 45 kg. 300.

Fin décembre 1934, le poids est à 45 kg. 200.

Le 15 janvier 1935, le poids est à 45 kg. 700 pour atteindre vers la fin du mois de février 1935 le chiffre de 46 kg. 700.

CONCLUSIONS

Nous possédons dans le gluconate de calcium un adjuvant précieux de la chrysothérapie.

Ce médicament permet de continuer les injections de sels d'or chez les malades ayant présenté des symptômes qui font partie des accidents fréquents de l'aurothérapie : stomatite, diarrhée, éxanthème, prurit.

Employé comme solvant de la crisalbine au même taux et à la place de l'eau distillée, ce médicament empêche la réapparition des phénomènes d'intolérance.

Il permet, dans certains cas, en raison de l'inefficacité du traitement habituel (injection intraveineuse hebdomadaire de 0 gr. 25 de crisalbine), d'augmenter, même de doubler la dose, sans que des signes d'intoxication surviennent, alors qu'avec une dose aussi élevée, des accidents, on doit le supposer tout au moins, se seraient produits chez certains malades.

Le gluconate de calcium joint à des propriétés bien connues des phtisiologues et longuement décrites dans la littérature médicale, propriétés hémostatique, anti-

diarrhéique, antisudorale et recalcifiante, une action heureuse sur le poids des tuberculeux.

Il présente enfin la première des qualités thérapeutiques : l'innocuité.

Vu : *Le Doyen,*

G. ROUSSY.

Vu : *Le Président de la Thèse,*

F. BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBEAUX-FERNET. — Les accidents de la médication par l'or. — *Science médicale pratique*, 1^{er} avril 1934.
- E. BERNARD. — *Revue de la tuberculose*, mars 1933, page 298.
- E. BERNARD et ROSSIER. — Sur la nephrite par les sels d'or. — *Paris Médical*, 6 janvier 1934.
- L. BERNARD et Ch. MAYER. — La Posologie des sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. — *Revue de phtisiologie*, mai-juin 1934.
- BEZANÇON-BRAUN et AZULAY. — Essai de traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or. — *Revue de la tuberculose*, avril 1926, page 239.
- DUMAREST, MOLLARD, PAVIE et LEFEVRE. — A propos des accidents et des résultats de la chrysothérapie dans la tuberculose pulmonaire. — *L'Avenir Médical* N° 9, novembre 1931, page 263.
- FIE MARGUERITE. — La formule hemoleucocytaire et l'état de la coagulation au cours de la chrysothérapie. — Thèse, Paris 1935.

- GIRARD. — La calcithérapie par le gluconate de chaux dans les infections pulmonaires. — Bulletin général de thérapeutique, mars 1930.
- GLANGER. — La pigmentation aurique, Thèse Paris 1934.
- GOUGEROT et BURNIER. — Erythrodermie kératosique palmaire bilatérale à la suite d'injections de sels d'or. — Bulletin de la Société Française de Dermat. et syphil., 9 février 1933.
- GUILLAUMAT. — Contribution à l'étude de la calcithérapie par le gluconate de calcium. — Thèse, Paris 1933.
- E. HANNA. — Contribution à l'étude de la prévention et du traitement des accidents de l'aurothérapie. — Thèse Paris 1933.
- JACOB et DOUADY. — Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine. — Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hôpitaux, Paris 2 mai 1930, page 748.
- JULIEN et MOLLARD. — Les échecs de la chrysothérapie ; traitements insuffisants et aurorésistance. — Gaz. Méd. de France, 15 janvier 1933.
- LIEBERMANN. — Etude comparative sur le gluconate de calcium et les autres sels de calcium. — Journal of the American Medical Association, 4 juillet 1931.
- SZUREK S.A. — Efficiency and advantages of calcium gluconate as therapeutic agent. — Proc. Soc. Exper. Biol. et Méd. 26 : 773, juin 1929.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
Les accidents de la Chrysothérapie. — Statistiques	11
Le traitement de l'Aurothérapie en dehors du Gluconate de Calcium	16
Le Gluconate de Calcium. — Propriétés	18
Introduction à la Publication des Observations	19
Technique	21
Observations	23
Conclusions	35
Bibliographie	37

